

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2001年3月1日 (01.03.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/14349 A1(51) 国際特許分類:  
A61K 31/426, A61P 3/06, 3/10, 43/00 C07D 277/34,雅樹 (TSUNODA, Masaki) [JP/JP]; 〒344-0062 埼玉県  
春日部市粕壁東2-2-2 リバーサイドメゾン201 Saitama  
(JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/05519

(22) 国際出願日: 2000年8月18日 (18.08.2000)

(74) 代理人: 弁理士 箕浦 清 (MINOURA, Kiyoshi); 〒  
102-0073 東京都千代田区九段北3丁目2番2号 九段ビ  
ル7階 Tokyo (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

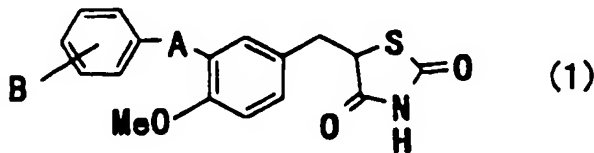
(30) 優先権データ:  
特願平11/235527 1999年8月23日 (23.08.1999) JP  
特願2000/242706 2000年8月10日 (10.08.2000) JP(81) 指定国 (国内): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,  
BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES,  
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG,  
MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE,  
SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN,  
YU, ZA, ZW.(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 杏林  
製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO.,  
LTD.) [JP/JP]; 〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台  
2丁目5番地 Tokyo (JP).(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 宮地弘幸 (MIY-  
ACHI, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒347-0063 埼玉県加須市  
大字久下1676-41 Saitama (JP). 野村昌弘 (NOMURA,  
Masahiro) [JP/JP]; 〒329-0101 栃木県下都賀郡野木町  
友沼6607-7 Tochigi (JP). 棚瀬隆宏 (TANASE, Takahiro)  
[JP/JP]; 〒329-0101 栃木県下都賀郡野木町友沼4657-9  
Tochigi (JP). 村上浩二 (MURAKAMI, Koji) [JP/JP]; 〒  
329-0205 栃木県小山市間々田356-1 Tochigi (JP). 角田添付公開書類:  
— 国際調査報告書2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SUBSTITUTED BENZYLTHIAZOLIDINE-2,4-DIONE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体

(57) Abstract: Novel benzylthiazolidine-2,4-dione  
derivatives which bind as ligands to human peroxisome  
proliferator-activated receptor (PPAR) to thereby  
activate the receptor and exert antihyperglycemic  
and antihyperlipidemic effects; and a process for  
the preparation thereof. Specifically, substituted  
benzylthiazolidine-2,4-dione derivatives represented by  
general formula (1), pharmaceutically acceptable saltsthereof, or hydrates of both; and a process for the preparation of them: wherein A is -CH<sub>2</sub>CONH-, -NHCONH-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO-, or  
-NHCOCH<sub>2</sub>-; B is C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lower alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> lower alkoxy, halogeno, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, substituted or unsubstituted  
phenyl, substituted or unsubstituted phenoxy, or substituted or unsubstituted benzyloxy.

[続葉有]

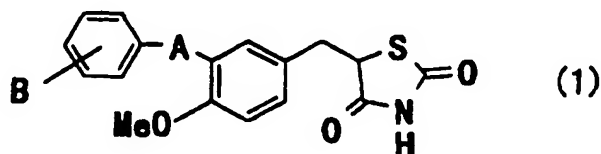
WO 01/14349 A1



(57) 要約:

ヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体(PPAR)のリガンドとして受容体に結合して活性化し、血糖低下作用、脂質低下作用を示す新規な置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びそれらの製造法を提供する。

一般式(1)



[式中、Aの結合様式は $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ 及び $-\text{NHCOCH}_2-$ を表し、Bは炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]で表される置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物及びそれらの製造法に関する。

## 明 細 書

### 置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体

#### 技術分野

本発明は核内受容体であるペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 (PPAR と略す) アゴニスト、特にヒト PPAR アゴニストとして糖尿病や高脂血症等の代謝性疾患の予防及び/又は治療に有効な置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン酸誘導体とその付加塩及びこれらの製造方法並びにこれらの化合物を含有する医薬組成物に関する。

#### 背景技術

ペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 (PPAR) はステロイド受容体、レチノイド受容体やサイロイド受容体等と同様核内受容体スーパーファミリーに属するリガンド依存性の転写因子であり、これまでに組織分布を異にする三つのアイソフォーム ( $\alpha$  型、 $\beta$  (又は  $\delta$ ) 型、 $\gamma$  型) がヒトをはじめ種々の動物種で同定されている (*Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1992, 89, 4653)。この内 PPAR  $\alpha$  は脂肪酸の異化能の高い肝臓や腎臓等に分布しており、特に肝臓において高発現が認められ (*Endocrinology*, 1995, 137, 354)、脂肪酸の代謝や細胞内輸送に関連する遺伝子 (例えばアシル CoA 合成酵素、脂肪酸結合タンパク質やリポ蛋白リパーゼ) 及びコレステロールや中性脂質の代謝に関連するアポリポ蛋白 (AI, AII, CIII) 遺伝子の発現を正や負に制御している。PPAR  $\beta$  は神経細胞を中心として生体内各組織に普遍的に発現している。現時点では PPAR  $\beta$  の生理的意義については不明である。PPAR  $\gamma$  は脂肪細胞に高発現していて脂肪細胞の分化に関与している (*J. Lipid. Res.*, 1996, 37, 907)。この様に PPAR の各アイソフォーム

は特定の臓器や組織において特異的な機能を果たしている。

又、PPAR $\alpha$ のノックアウトマウスは加齢に伴い高中性脂肪血症を呈し、白色脂肪細胞の増加を主とした肥満になる事が報告されており(*J. Biol. Chem.*, 1998, 273, 29577)、PPAR $\alpha$ の活性化と血中脂質(コレステロール及び中性脂質)低下作用との関連が強く示唆されている。

一方、従来より高脂血症治療薬としてはフィブラート系薬剤やスタチン系薬剤が汎用されている。しかしフィブラート系薬剤ではコレステロール低下作用が弱く、一方スタチン系薬剤では遊離脂肪酸やトリグリセライドの低下作用は弱い。またフィブラート系薬剤に関しては胃腸障害、発疹、頭痛、肝機能障害、腎機能障害や胆石等の種々の副作用が報告されていて、フィブラート系薬剤が広範な薬理作用を示す事がその原因として考えられている。

一方、II型糖尿病(非インスリン依存性糖尿病)に対する治療薬であり、血糖低下作用、高インスリン血症改善作用等を示す一連のチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体であるトログリタゾン、ピオグリタゾン、ロジグリタゾンの主要な細胞内標的タンパク質がPPAR $\gamma$ であり、これらの薬物はPPAR $\gamma$ の転写活性化を増大させる事が判明している(*Endocrinology.*, 1996, 137, 4189, *Cell.*, 1995, 83, 803, *Cell.*, 1995, 83, 813)。従って、PPAR $\gamma$ の転写活性化を増大させるPPAR $\gamma$ 活性化剤(アゴニスト)は血糖低下薬として重要である。

この様にPPARという転写因子の脂肪細胞に対する機能及び糖代謝並びに脂質代謝調節機構に関する役割を考えると、PPAR特にヒトのPPARリガンドとして直接結合しヒトPPARを活性化しうる化合物を創製する事ができれば極めて特異的なメカニズムによる血糖低下作用及び/又は血中脂質(コレステロール及び中性脂質の双方)低下作用を示す化合物としての医薬用途が期待されるわけである。

PPAR $\alpha$ のリガンドとしてPPAR $\alpha$ に対する親和性を有する化合物に

はアラキドン酸の代謝物である  $\text{LTB}_4$  の他にシトクローム P-450 による酸化を介して生じる HETE(ヒドロキシエイコサテトラエン酸)や HEPE(ヒドロキシエイコサペンタエン酸)群のエイコサノイド、特に 8-HETE、8-HEPE 等が報告されている(*Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1997, 94, 312)。しかしこれらの内因性の不飽和脂肪酸誘導体は代謝的にも化学的にも不安定であり、医薬として供する事はできない。

また、トログリタゾンにおいては希に肝臓に対する重篤な副作用の発生が報告されていて有効でかつ安全性の高い II 型糖尿病治療薬の開発が求められている。

ところで、本発明の置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体の類似構造化合物としては特開昭 55-22636 号、特開昭 60-51189 号、特開昭 61-85372 号、特開昭 61-286376 号、特開平 1-131169 号、特開平 2-83384 号、特開平 5-213913 号、特開平 8-333355 号、特開平 9-48771 号、特開平 9-169746 号、ヨーロッパ特許公開第 0441605 号、WO-92/07839 号等のチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体等が知られている。しかし、これらの化合物は何れも本発明化合物とは構造を異にするチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体である。

PPAR $\alpha$  作動作用を報告している特許等に関しては、WO-97/25042 号、WO-97/36579 号等が報告されているが、これらは何れも本発明化合物とは構造が異なり、又 PPAR $\alpha$  の転写活性化作用も決して満足のいく強さではない。

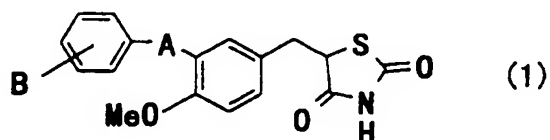
高脂血症も糖尿病も動脈硬化の危険因子であり、動脈硬化性疾患、特に冠動脈硬化症の予防という観点から有効で安全性の高い代謝性疾患治療薬の開発が臨床上望まれている。

#### 発明の開示

本発明者らは、糖尿病治療薬及び高脂血症治療薬として有効性及

び安全性の高い構造上新規な薬物の創製を目的としてかかるヒト PPAR の脂質代謝に関する特異的な役割に着目し、鋭意研究を重ねた結果下記一般式(1)で表される新規置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体が優れたヒト PPAR 転写活性化作用を有し、血糖低下作用、脂質低下作用を示す事を見出し本発明を完成した。

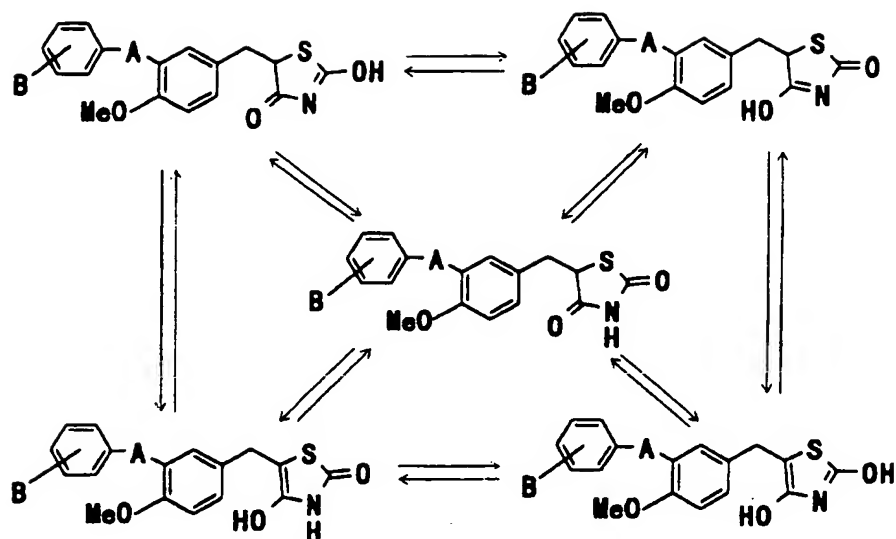
即ち本発明は一般式(1)



[式中、A の結合様式は  $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$  及び  $-\text{NHCOCH}_2-$  を表し、B は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基、炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジロキシ基を表す] で表される置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物である。 本発明における一般式(1)で表される化合物の塩類は慣用のものであって、金属塩例えばアルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例えばカルシウム塩、マグネシウム塩など）、アルミニウム塩等薬理学的に許容しうる塩があげられる。

また、本発明における一般式(1)で表される化合物には、チアゾリジン-2,4-ジオン環部分に基づく光学異性体が含まれることがあるが、そのような異性体及びそれらの混合物はすべてこの発明の範囲内に含まれるものとする。

更に一般式(1)で表される化合物には、種々の互変異性体の存在が考えられる。例えば次式に示すようである。



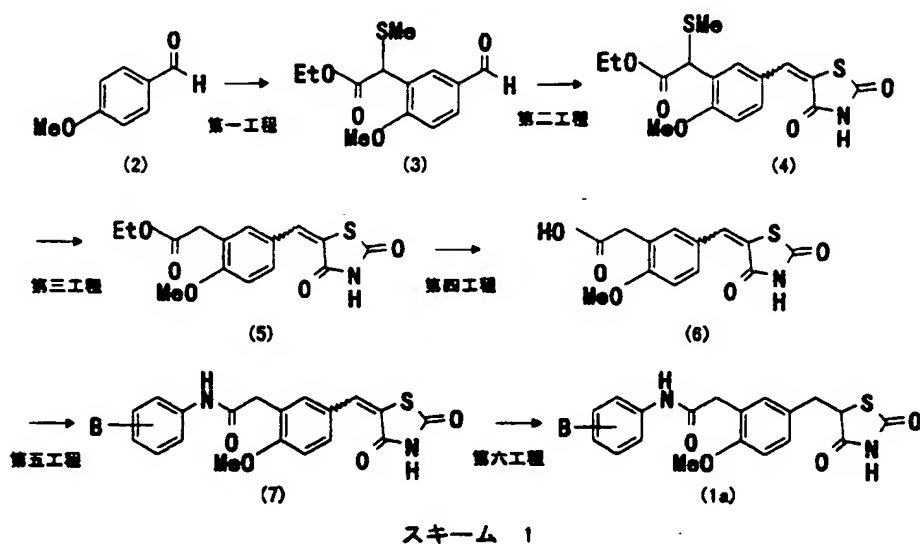
[式中、A の結合様式は  $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$  及び  $-\text{NHCOCH}_2-$  を表し、B は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基、炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]

前記一般式(1)においては、これらの異性体及びそれらの混合物はすべてこの発明の範囲内に含まれるものとする。

本発明の一般式(1)において、「炭素数 1 から 4 の低級アルキル基」とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等、直鎖もしくは分岐した炭素数 1 から 4 のものが挙げられる。「炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基」とは、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、プロポキシ等、直鎖もしくは分岐した炭素数 1 から 3 のものが挙げられる。「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。「無置換または置換基を有していても良いフェニル基、無置換または置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換または置換基を有していても良いベンジルオ

キシ基」で許容される置換基は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基、炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基及びハロゲン原子が挙げられる。

本発明によれば上記一般式(1)のうち A 部分の結合様式が  $\text{-NHCOCH}_2\text{-}$  である化合物(1a)は例えば以下の方法により製造することができる(スキーム 1)。



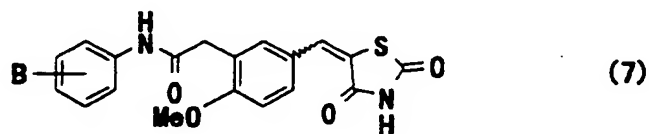
即ち、一般式(1)のうち A 部分の結合様式が  $\text{-NHCOCH}_2\text{-}$  である化合物(1a)は、4-メトキシベンズアルデヒド(2)に 2-クロロ-2-(メチルチオ)酢酸エチル (*Chem. Pharm. Bull.*, 1982, 30, 915)をルイス酸存在下反応させる(第一工程)事により得られる 2-メチルチオ-2-(5-ホルミル-2-メトキシフェニル)酢酸エチル(3)に触媒存在下チアゾリジン-2,4-ジオンを作用させ(第二工程)、得られた 2-メチルチオ-2-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-メトキシフェニル]酢酸エチル(4)のメチルチオ基を除去し(第三工程)、得られた 2-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-メトキシフェニル]酢酸エチル(5)のエチルエステル部分を加水分解(第四工程)して得られる 2-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-メトキシフェニル]酢酸(6)に



一般式(8)



[式中、Bは炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]で表される化合物を反応させ(第五工程)た後得られた一般式(7)



[式中、Bは炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]の二重結合を還元する(第六工程)ことにより製造することができる。

第一工程の反応は塩化メチレン、クロロホルム、ニトロベンゼン等の溶媒中にて実施する事ができる。ルイス酸としては塩化アルミニウムや塩化すず、三フッ化ホウ素等を用いる事ができる。反応温度としては-20℃から150℃にて、好適には溶媒の還流温度にて実施する事ができる。

第二工程の反応はベンゼン、トルエン、キシレン、エタノール、酢酸等の溶媒中または無溶媒にて実施する事ができる。触媒としてはピペリジンやピロリジン等の二級アミンまたは酢酸アンモニウム等の酢酸塩類を用いる事ができる。反応温度としては0℃から150℃

にて、好適には溶媒の還流温度にて実施する事ができる。

第三工程の反応は酢酸や塩酸等の溶媒中金属亜鉛や亜鉛アマルガム、亜鉛-銅合金を作用させる事により実施する事ができる。反応温度としては-10℃から 100℃にて、好適には 0℃から室温にて実施する事ができる。

第四工程の反応は酸性条件下で行う事ができる。酸性条件としては塩酸、硫酸、酢酸、リン酸及びそれらの混合物、さらにこれらの酸とスルホラン等の有機溶媒との混合溶媒等が用いられる。反応温度としては 0℃から 150℃にて、好適には溶媒の還流温度にて実施する事ができる。

第五工程の反応はカルボキシル基をそのまま、または反応性の誘導体に変換して実施する事ができる。

反応性誘導体を用いた反応の場合には、塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基として例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基の存在下または非存在下に実施する事ができる。

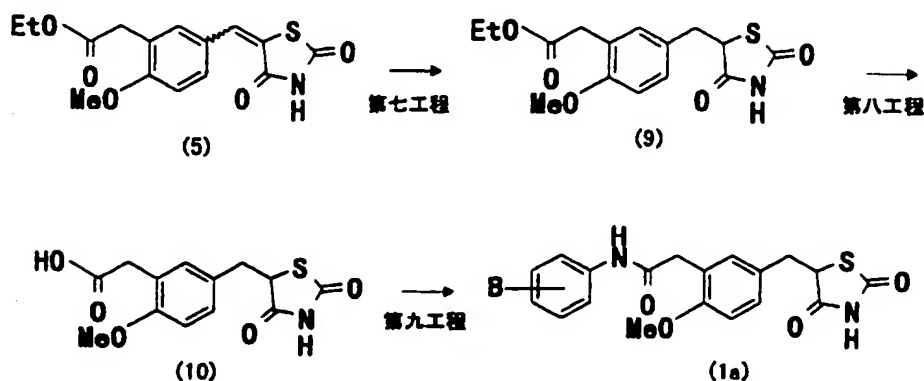
カルボン酸のままで反応を行う場合には塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中縮合剤の存在下、塩基の存在下又は非存在下で更には添加剤の存在下又は非存在下実施する事ができる。

縮合剤としては例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。塩基としては例えば水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又

はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基が挙げられる。添加剤としては *N*-ヒドロキシベンゾトリアゾール、*N*-ヒドロキシスクシンイミドや 3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン等が挙げられる。反応温度としては -20℃ から 100℃ にて、好適には 0℃ から 50℃ にて実施する事ができる。

第六工程の反応はパラジウム担持活性炭、白金担持活性炭、酸化白金、ロジウム担持アルミナ等の金属触媒存在下、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中水素圧 1kgf/cm<sup>2</sup> から 5kgf/cm<sup>2</sup> で実施する事ができる。反応温度としては 0℃ から 100℃ にて、好適には室温から 80℃ にて実施する事ができる。

また、上記一般式(1)のうち A 部分の結合様式が -NHCOCH<sub>2</sub>- である化合物は例えば以下の方法によっても製造することができる(スキーム 2)。



スキーム 2

即ち、一般式(1)のうち A 部分の結合様式が -NHCOCH<sub>2</sub>- である化合物(1a)は [5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルデン)メチル]-2-メトキシフェニル]酢酸エチル(5)を還元(第七工程)して得られる [5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]-2-メトキシフェニル]酢酸エチル(9)を加水分解(第八工程)して得られる 2-[5-[(2,4-

ジオキソチアソリジン-5-イリデン)メチル]-2-メトキシフェニル]  
酢酸(10)に  
一般式(8)



[式中、Bは炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]で表される化合物を反応させ(第九工程)る事により製造することができる。

第七工程の反応はパラジウム担持活性炭、白金担持活性炭、酸化白金、ロジウム担持アルミナ等の金属触媒存在下、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中水素圧 1kgf/cm<sup>2</sup> から 5kgf/cm<sup>2</sup> で実施する事ができる。反応温度としては 0℃ から 100℃ にて、好適には室温から 80℃ にて実施する事ができる。

第八工程の加水分解反応は酸性条件下で行う事ができる。酸性条件としては塩酸、硫酸、酢酸、リン酸及びそれらの混合物、さらにこれらの酸とスルホラン等の有機溶媒との混合溶媒等が用いられる。反応温度としては 0℃ から 150℃ にて、好適には溶媒の還流温度にて実施する事ができる。

第九工程の反応はカルボキシル基をそのまま、または反応性の誘導体に変換して実施する事ができる。

反応性誘導体を用いた反応の場合には、塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基と

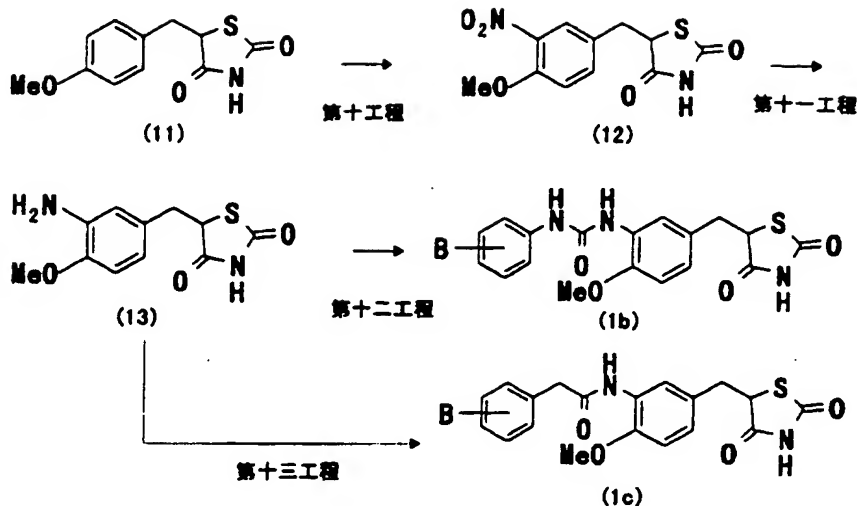
して例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基の存在下または非存在下に実施する事ができる。

カルボン酸のままで反応を行う場合には塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中縮合剤の存在下、塩基の存在下又は非存在下で更には添加剤の存在下又は非存在下実施する事ができる。

縮合剤としては例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。塩基としては例えば水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基が挙げられる。添加剤としては *N*-ヒドロキシベンゾトリアゾール、*N*-ヒドロキシスクシンイミドや 3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン等が挙げら挙げられる。反応温度としては-20℃から100℃にて、好適には 0℃から 50℃にて実施する事ができる。

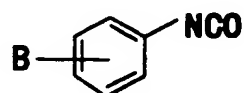
また、一般式(1)のうち A 部分の結合様式が-NHCONH-(1b)か又は-CH<sub>2</sub>CONH-(1c)である化合物は例えば以下の方法により製造することができる(スキーム 3)。

12



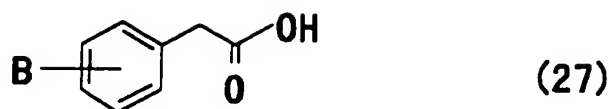
スキーム 3

即ち、一般式(1)のうち A 部分の結合様式が-NHCONH-(1b)か又は-CH<sub>2</sub>CONH-(1c)である化合物は 5-[(4-メトキシフェニル)メチル]チアゾリジン-2,4-ジオン(11)をニトロ化し(第十工程)、得られた 5-[(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)メチル]チアゾリジン-2,4-ジオン(12)を還元する(第十一工程)事によって得られる 5-[(3-アミノ-4-メトキシフェニル)メチル]チアゾリジン-2,4-ジオン(13)に一般式(26)



(26)

[式中、B は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基、炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]で表される化合物か又は一般式(27)



[式中、Bは炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]で表される化合物を縮合させる(第十二工程、第十三工程)ことにより製造することができる。

第十工程の反応は塩化メチレンやクロロホルム等の溶媒中又は無溶媒にて濃硝酸や発煙硝酸、濃硝酸と濃硫酸の混合物(混酸)等のニトロ化剤を作用させる事により実施する事ができる。反応温度としては-20℃から120℃にて、好適には0℃から100℃にて実施する事ができる。

第十一工程の反応は、パラジウム担持活性炭、ロジウム担持活性炭や酸化白金等の触媒を用い、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中1kgf/cm<sup>2</sup>から5kgf/cm<sup>2</sup>の水素圧下にて還元反応を行う事により実施する事ができる。反応温度としては0℃から100℃にて、好適には室温から80℃にて実施することができる。

第十二工程の反応は酢酸エチル、テトラヒドロフラン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中にて実施する事ができる。反応温度としては-20℃から150℃にて、好適には0℃から100℃にて実施することができる。

第十三工程の反応はカルボキシル基をそのまま、または反応性の誘導体に変換して実施する事ができる。

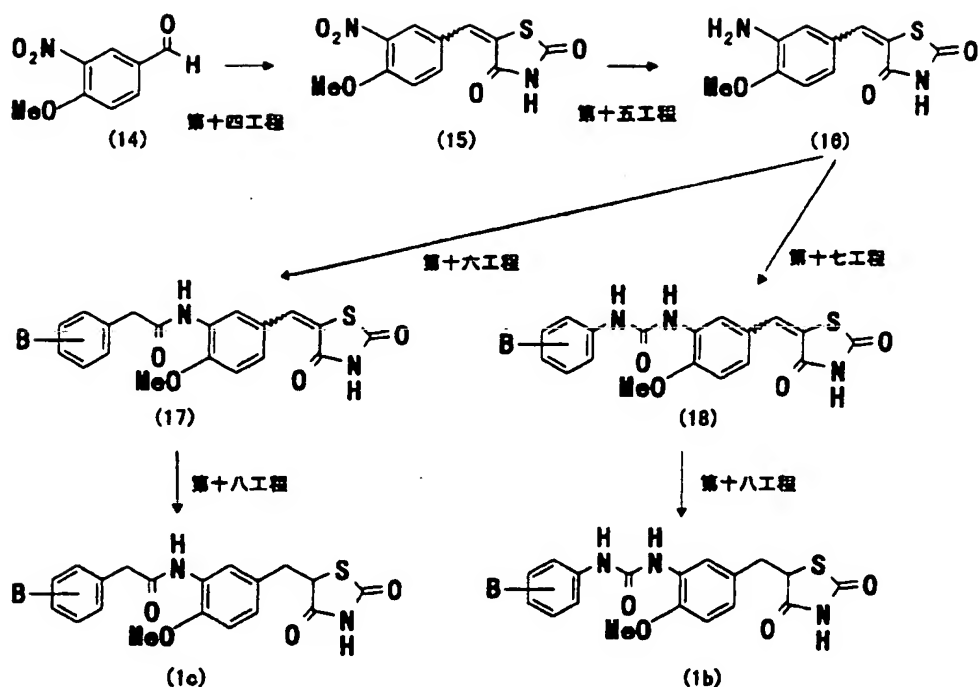
「カルボキシル基の反応性誘導基」としては酸塩化物、酸臭化物、酸無水物、カルボニルイミダゾール等が挙げられる。反応性誘導体を用いた反応の場合には、ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基として例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基の存在下または非存在下に実施する事ができる。

カルボン酸のままで反応を行う場合には塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中縮合剤の存在下塩基の存在下又は非存在下で更には添加剤の存在下又は非存在下実施する事ができる。

縮合剤としては例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。塩基としては例えば水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基が挙げられる。添加剤としては *N*-ヒドロキシベンゾトリアゾール、*N*-ヒドロキシスクシンイミドや 3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン等が挙げられる。反応温度としては-20℃から 100℃にて、好適には 0℃から 50℃にて実施する事ができる。

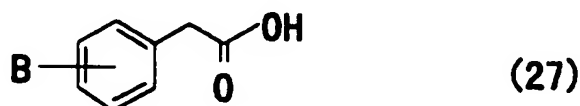
さらに、一般式(1)のうち A 部分の結合様式が-NHCONH-(1b)か又は-CH<sub>2</sub>CONH-(1c)である化合物は以下の方法によっても製造することができる(スキーム 4)。





即ち、一般式(1)のうち A 部分の結合様式が-NHCONH-(1b)か又は-CH<sub>2</sub>CONH-(1c)である化合物は 4-メトキシ-3-ニトロベンズアルデヒド(14)にチアゾリジン-2,4-ジオンを作用させ(第十四工程)、得られた5-[(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)メチリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン(15)のニトロ基を還元する(第十五工程)事によって得られる5-[(3-アミノ-4-メトキシフェニル)メチリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン(16)に

一般式(27)

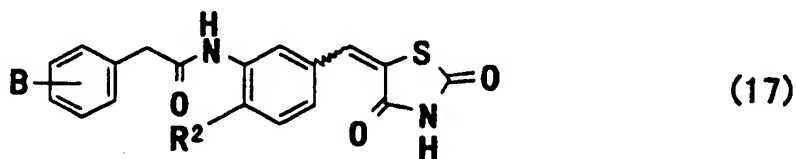


[式中、Bは炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフ

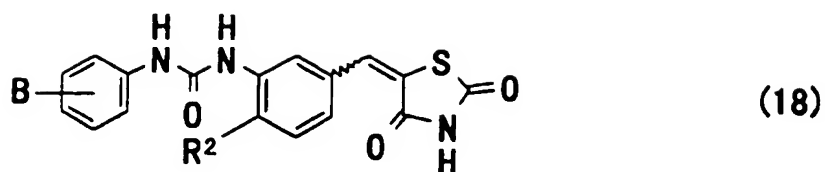
ルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]で表される化合物か又は  
一般式(26)



[式中、Bは炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]で表される化合物を縮合させ(第十六工程、第十七工程)得られた  
一般式(17)



[式中、Bは炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]又は  
一般式(18)



[式中、Bは炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]

で表される化合物の二重結合を還元する(第十八工程)事により製造することができる。

第十四工程の反応はベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸等の溶媒中又は無溶媒にて実施する事ができる。触媒としてはピペリジンやピロリジン等の二級アミンまたは酢酸アンモニウム等の酢酸塩類を用いる事ができる。反応温度としては0℃から150℃にて、好適には溶媒の還流温度にて実施する事ができる。

第十五工程の反応は、すずや塩化すず(II)、すずアマルガム等を用い、エタノールやメタノール等のアルコールと塩酸との混合溶媒中にて還元する事により実施する事ができる。反応温度としては0℃から100℃にて、好適には室温から50℃にて実施することができる。

第十六工程の反応はカルボキシル基をそのまま、または反応性の誘導体に変換して実施する事ができる。

反応性誘導体を用いた反応の場合には、ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基として例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基の存在下又は非存在下に実

施する事ができる。

カルボン酸体のままで反応を行う場合には塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中縮合剤の存在下、塩基の存在下又は非存在下で更には添加剤の存在下又は非存在下実施する事ができる。

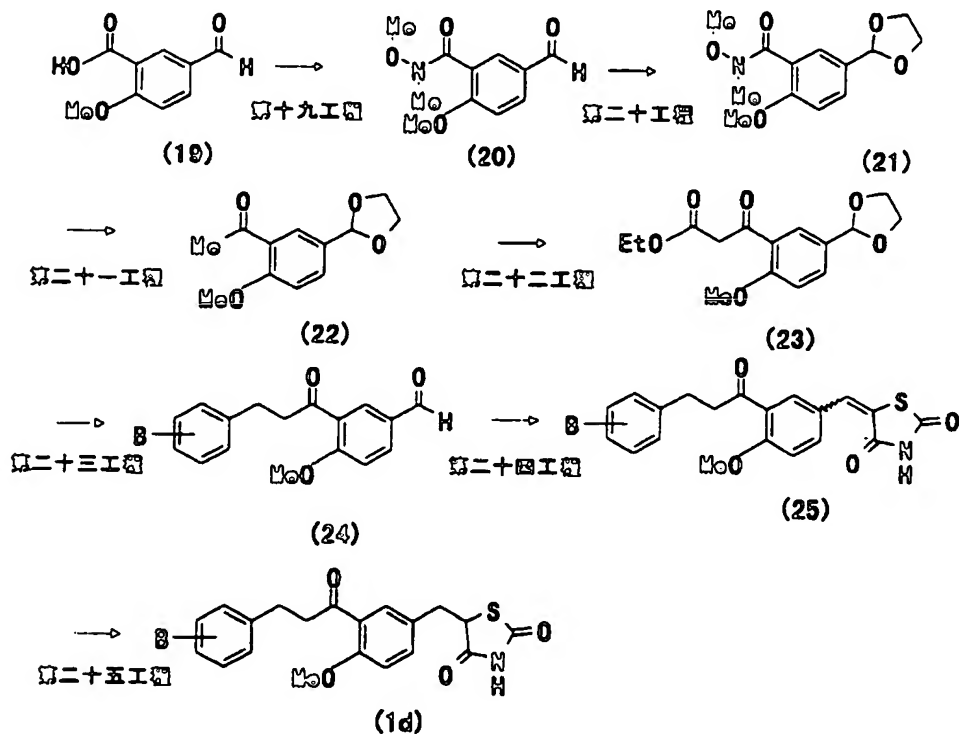
縮合剤としては例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。塩基としては例えば水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基が挙げられる。添加剤としては *N*-ヒドロキシベンゾトリアゾール、*N*-ヒドロキシスクシンイミドや 3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン等が挙げられる。反応温度としては-20℃から 100℃にて、好適には 0℃から 50℃にて実施する事ができる。

第十七工程の反応は酢酸エチル、テトラヒドロフラン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中にて実施する事ができる。反応温度としては-20℃から 150℃にて、好適には 0℃から 100℃にて実施することができる。

第十八工程の反応はパラジウム担持活性炭、白金担持活性炭、酸化白金、ロジウム担持アルミナ等の金属触媒存在下、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中水素圧 98.1 kPa から 491 kPa で実施する事ができる。反応温度としては 0℃から 100℃にて、好適には室温から 80℃にて実施する事ができる。

また、一般式(1)のうち A 部分の結合様式が  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ (1d)である化合物は例えば以下の方法により製造することができる(スキーム

5)。



スキーム 5

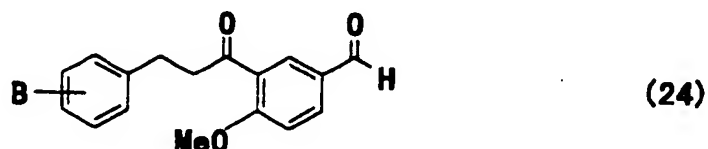
即ち、一般式(1)のうち A 部分の結合様式が  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ (1d)である化合物は公知 [公開特許公報 平 1-316363] の 5-ホルミル-2-メトキシ安息香酸(19)に *N*,*O*-ジメチルヒドロキシルアミンを作用させ(第十九工程)、得られた *N*-メトキシ-*N*-メチル-5-ホルミル-2-メトキシベンズアミド(20)のホルミル基をエチレングリコールで保護(第二十工程)する事によって得られる *N*-メトキシ-*N*-メチル-5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-2-メトキシベンズアミド(21)とよう化メチルマグネシウムを反応させ(第二十一工程)、得られた 3'-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-2'-メトキシアセトフェノン(22)に塩基存在下炭酸ジエチルを作用させ(第二十二工程)、得られた 3-[5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-2'-メトキシフェニル]-3-オキソプロピオン酸エチル(23)に塩基存在下

一般式(28)



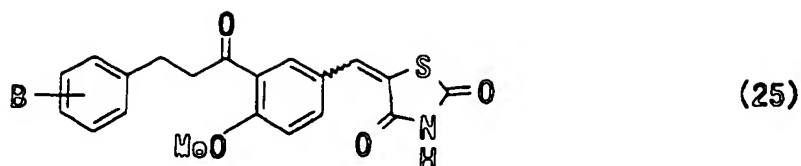
[式中、Bは炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]で表される化合物を作用させた後脱炭酸反応を行う(第二十三工程)事により得られる

一般式(24)



[式中、Bは炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]で表される化合物に触媒存在下チアゾリジン-2,4-ジオンを作用させ(第二十四工程)る事により得られる

一般式(25)



[式中、Bは炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]で表される化合物の二重結合を還元(第二十五工程)することにより製造することができる。

第十九工程の反応はカルボキシル基をそのまま、または反応性の誘導体に変換して実施する事ができる。

反応性誘導体を用いた反応の場合には、ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基として例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基の存在下または非存在下に実施する事ができる。

カルボン酸のままで反応を行う場合には塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中縮合剤の存在下、塩基の存在下又は非存在下で更には添加剤の存在下又は非存在下実施する事ができる。

縮合剤としては例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。塩基としては例えば水酸化ナトリウムのような

アルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基が挙げられる。添加剤としては *N*-ヒドロキシベンゾトリアゾール、*N*-ヒドロキシスクシンイミドや 3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン等が挙げられる。反応温度としては-20℃から 100℃にて、好適には 0℃から 50℃にて実施する事ができる。

第二十工程の反応はベンゼンやトルエン、キシレン等の溶媒中酸触媒存在下実施する事ができる。酸触媒としては硫酸、*p*-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、オキシ塩化リン、萆酸等を用いる事ができる。反応温度としては 0℃から 150℃にて、好適には溶媒の還流温度にて実施することができる。

第二十一工程の反応はエーテルやテトラヒドロフラン、ジオキサン等の溶媒中にて実施する事ができる。反応温度としては-100℃から室温にて、好適には-80℃から 0℃にて実施する事ができる。

第二十二工程の反応はエーテルやテトラヒドロフラン、ジオキサン等の溶媒中塩基存在下にて実施する事ができる。塩基としては例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、ブチルリチウムのような有機金属化合物、リチウムジイソプロピルアミドのような金属アミド、ナトリウムメトキシドやカリウム *t*-ブトキシドのような金属アルコキシドを用いる事ができる。反応温度としては-20℃から 150℃にて、好適には 0℃から 50℃にて実施する事ができる。

第二十三工程の反応はまず、アルキル化反応はエーテルやテトラヒドロフラン、ジオキサン等の溶媒中塩基存在下にて実施する事ができる。塩基としては例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、ブチルリチウムのような有機金属化合物、リチウムジイソプロピルアミドのような金属アミド、ナトリウムメトキシドや



カリウム *t*-ブトキシドのような金属アルコキシドを用いる事ができる。反応温度としては-20℃から 150℃にて、好適には溶媒の還流温度にて実施する事ができる。引き続き脱炭酸反応は酸性条件下実施する事ができる。酸としては塩酸、酢酸、硫酸、リン酸等を単独でまたはそれぞれの混合溶媒として用いる事ができる。反応温度としては室温から 150℃にて、好適には溶媒の還流温度にて実施する事ができる。

第二十四工程の反応はベンゼン、トルエン、キシレン、エタノール、酢酸等の溶媒中または無溶媒にて実施する事ができる。触媒としてはピペリジンやピロリジン等の二級アミンまたは酢酸アンモニウム等の酢酸塩類を用いる事ができる。反応温度としては 0℃から 150℃にて、好適には溶媒の還流温度にて実施する事ができる。

第二十五工程の反応はパラジウム担持活性炭、白金担持活性炭、酸化白金、ロジウム担持アルミナ等の金属触媒存在下、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中水素圧 98.1 kPa から 491 kPa で実施する事ができる。反応温度としては 0℃から 100℃にて、好適には室温から 80℃にて実施する事ができる。

本発明の新規化合物の投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、吸入剤又はシロップ剤等による経口投与或いは注射剤若しくは座剤等による非経口投与を挙げる事ができる。

#### 発明を実施するための最良の形態

次に本発明を具体例によって説明するがこれらの例によって本発明が限定されるものではない。

## (実施例 1)

2-メチルチオ-2-(5-ホルミル-2-メトキシフェニル)酢酸エチル

4-メトキシベンズアルデヒド(8.17g, 60.0mmol)の塩化メチレン(250ml)溶液にアルゴン雰囲気下、氷冷攪拌下無水塩化すず(IV)(7.02ml, 60.0mmol)を滴下した。室温で10分攪拌後2-クロロ-2-(メチルチオ)酢酸エチル(10.2g, 60.5mmol)と塩化メチレン(50ml)及び四塩化炭素(50ml)を混合した溶液を滴下した。16時間加熱還流後放冷し、反応液を氷水中に注ぎ、有機層を分別後水層を塩化メチレン抽出した。各有機層を合わせた後水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 n-ヘキサン：酢酸エチル=6:1v/v)にて精製し、7.51g(47%)の表題化合物を黄色油状物として得た。

質量分析値(EI<sup>+</sup>)(m/z): 268(M<sup>+</sup>)

## (実施例 2)

2-メチルチオ-2-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-メトキシフェニル]酢酸エチル

2-メチルチオ-2-(5-ホルミル-2-メトキシフェニル)酢酸エチル(7.50g, 28.0mmol)、チアゾリジン-2,4-ジオン(3.94g, 33.6mmol)、ピペリジン(2.80ml, 28.3mmol)及びエタノール(100ml)を混合し14時間加熱還流した。放冷後氷冷攪拌下濃塩酸を加えて反応液を酸性とし氷水を加え30分攪拌した。析出した結晶を濾取し、エタノール及び水で洗浄後乾燥して6.18g(60%)の表題化合物を黄色結晶として得た。質量分析値(EI<sup>+</sup>)(m/z): 367(M<sup>+</sup>)

## (実施例 3)

2-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-メトキシフェニル]酢酸エチル

2-メチルチオ-2-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-メトキシフェニル]酢酸エチル(6.18g, 16.8mmol)と酢酸(100ml)を混合し、攪拌下亜鉛粉末(46.0g, 706mmol)を加え 24 時間室温攪拌した。亜鉛を濾取し、酢酸洗浄し濾液を濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶かし、水、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をメタノールから再結晶して 2.71g(50%)の表題化合物を黄色粉末として得た。

質量分析値(EI<sup>+</sup>)(m/z): 321(M<sup>+</sup>)

(実施例 4)

2-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-メトキシフェニル]酢酸

2-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-メトキシフェニル]酢酸エチル(1.29g, 4.01mmol)、濃塩酸(20ml)及び酢酸(20ml)を混合し 2.5 時間加熱還流した。放冷後氷水を加え析出した結晶を濾取し、水洗後乾燥して 1.13g(96%)の表題化合物を黄色粉末として得た。

質量分析値(EI<sup>+</sup>)(m/z): 293(M<sup>+</sup>)

(実施例 5)

N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-メトキシフェニル]アセトアミド

2-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-メトキシフェニル]酢酸(440mg, 1.50mmol)、4-(トリフルオロメチル)アニリン(242L, 1.50mmol)、トリエチルアミン(210L, 1.51mmol)及び脱水 N,N-

ジメチルホルムアミド (5ml) を混合し、アルゴン雰囲気下、氷冷攪拌下シアノリン酸ジエチル(228L, 1.50mmol)を加えた。室温で1時間攪拌後3日間放置した。反応液を氷水中に注ぎ、析出した結晶を濾取した。結晶を酢酸エチルで洗浄後乾燥し、472mg(72%)の表題化合物を黄色結晶として得た。

質量分析値(EI<sup>+</sup>)(m/z): 436(M<sup>+</sup>)

(実施例 6)

N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]-2-メトキシフェニル]アセトアミド

N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-メトキシフェニル]アセトアミド (300mg, 0.687mmol)、10%パラジウム担持活性炭 (300mg) 及びテトラヒドロフランとエタノールとの混合溶媒 (2 : 1 v/v, 40ml) を混合し、室温にて初気圧 392 kPa で水素添加を行った。反応終了後触媒を濾過し濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー-(溶出液 n-ヘキサン : 酢酸エチル=2:1v/v)にて精製し、172mg (57%) の表題化合物を無色粉末として得た。

融点 194.5–196.5℃;

質量分析値(EI<sup>+</sup>)(m/z): 438(M<sup>+</sup>);

元素分析値(%) C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S:

計算値(%) C, 54.79; H, 3.91; N, 6.39.

実測値(%) C, 54.62; H, 3.81; N, 6.24.

(実施例 7)

5-[(4-メトキシフェニル)メチリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン

4-メトキシベンズアルデヒド(20.4g, 150mmol)、チアゾリジン-2,4-

ジオン(21.1g, 180mmol)、ピペリジン(12.8g, 150mmol)及びエタノール(150ml)を混合し 18 時間加熱還流した。放冷後析出した結晶を濾過した。エタノールで洗浄後乾燥して 11.2g(32%)の表題化合物を黄色結晶として得た。また、濾液を濃塩酸で酸性とし析出した結晶を濾取し、エタノール及び水で洗浄後乾燥して更に 18.1g(51%, 合計 83%)の表題化合物を黄色結晶として得た。

質量分析値(EI<sup>+</sup>)(m/z): 235(M<sup>+</sup>)

(実施例 8)

5-[(4-メトキシフェニル)メチル]チアゾリジン-2,4-ジオン

5-[(4-メトキシフェニル)メチリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン(6.00g, 25.5mmol)、10%パラジウム担持活性炭(6.00g)及びテトラヒドロフランとエタノールとの混合溶媒(2:1 v/v, 300ml)を混合し、室温にて初気圧 294 kPa で水素添加を行った。反応終了後触媒を濾過し濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1 v/v)にて精製し、5.84g(97%)の表題化合物を無色粉末として得た。

質量分析値(EI<sup>+</sup>)(m/z): 237(M<sup>+</sup>)

(実施例 9)

5-[(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)メチル]チアゾリジン-2,4-ジオン

濃硝酸(100ml)中に塩-氷冷攪拌下 5-[(4-メトキシフェニル)メチル]チアゾリジン-2,4-ジオン(3.56g, 15.0mmol)を少量ずつ加えた。更に 3 時間攪拌後氷水中に反応液を注ぎ析出した結晶を濾取し水洗後乾燥して 3.04g(72%)の表題化合物を黄色結晶として得た。

質量分析値(EI<sup>+</sup>)(m/z): 282(M<sup>+</sup>)

## (実施例 10)

5-[(3-アミノ-4-メトキシフェニル)メチル]チアゾリジン-2,4-ジオン

5-[(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)メチル]チアゾリジン-2,4-ジオン(3.00g, 10.6mmol)、10%パラジウム担持活性炭(2.00g)及び酢酸エチルとエタノールとの混合溶媒(1:1 v/v, 200ml)を混合し、室温にて初気圧 294 kPa で水素添加を行った。反応終了後触媒を濾過し濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1v/v)にて精製し、2.55g (95%)の表題化合物を淡褐色結晶として得た。

質量分析値(EI<sup>+</sup>)(m/z): 252(M<sup>+</sup>)

## (実施例 11)

5-[[4-メトキシ-3-[3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレイド]フェニル]メチル]チアゾリジン-2,4-ジオン

5-[(3-アミノ-4-メトキシフェニル)メチル]チアゾリジン-2,4-ジオン(378mg, 1.50mmol)と脱水テトラヒドロフラン(5ml)を混合しアルゴン雰囲気中室温攪拌下4-トリフルオロメチルイソシアナート(0.236ml, 1.65mmol)を加え6時間室温攪拌した。一晩放置後反応液を濃縮し、残留物を塩化メチレンで再結晶し、375mg (57%)の表題化合物を無色粉末として得た。

融点 202.0–204.0°C;

質量分析値(EI<sup>+</sup>)(m/z): 439(M<sup>+</sup>);

元素分析値(%) C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S:

計算値(%) C, 51.93; H, 3.67; N, 9.56.

実測値(%) C, 51.80; H, 3.60; N, 9.58.

## (実施例 12)

5-[(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)メチリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン

4-メトキシ-3-ニトロベンズアルデヒド(4.00g, 22.2mmol)、チアゾリジン-2,4-ジオン(3.10g, 26.5mmol)、酢酸アンモニウム(3.40g, 44.1mmol)、酢酸(8ml)及びベンゼン(120ml)を混合し、反応に伴う水を除去しながら8時間加熱還流した。放冷後析出した結晶を濾過し、ベンゼン及び20%のアセトン水で洗浄後乾燥し5.50g(88%)の表題化合物を黄色粉末として得た。

質量分析値(EI<sup>+</sup>)(m/z): 280(M<sup>+</sup>)

## (実施例 13)

5-[(3-アミノ-4-メトキシフェニル)メチリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン

5-[(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)メチリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン(841mg, 3.00mmol)、エタノール(20ml)及び濃塩酸(10ml)を混合し、室温攪拌下塩化すず(II)・2水和物(2.26g, 9.01mmol)を少量ずつ加えた。8時間室温攪拌後反応液を水中に注ぎ飽和炭酸水素ナトリウム水で中和し、酢酸エチル抽出した。抽出液は水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して641mg(85%)の表題化合物を黄橙色粉末として得た。

質量分析値(EI<sup>+</sup>)(m/z): 250(M<sup>+</sup>)

## (実施例 14)

N-[2-メトキシ-5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル]フェニル]-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド

5-[(3-アミノ-4-メトキシフェニル)メチリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン(561mg, 2.24mmol)、4-(トリフルオロメチル)フェニル酢酸(460mg, 2.25mmol)及び *N,N*-ジメチルホルムアミド(6ml)を混合し、アルゴン雰囲気下で氷冷撹拌下トリエチルアミン(250mg, 2.46mmol)及びシアノリン酸ジエチル(0.37ml, 2.44mmol)を加えた。さらに氷冷下20分撹拌後6時間室温撹拌した。反応液を氷水中に注ぎ析出した結晶を濾取した。結晶を水洗後乾燥し873mg(89%)の表題化合物を黄色粉末として得た。

質量分析値(EI<sup>+</sup>)(*m/z*): 436(M<sup>+</sup>)

(実施例 15)

*N*-[2-メトキシ-5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド

*N*-[2-メトキシ-5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル]フェニル]-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド(610mg, 1.40mmol)、10%パラジウム担持活性炭(600mg)及び酢酸エチルとエタノールとの混合溶媒(1:1 v/v, 150ml)を混合し、室温にて初気圧343kPaで水素添加を行った。反応終了後触媒を濾過し濾液を濃縮した。残留物をエーテルより再結晶し598mg(98%)の表題化合物を無色微粉末として得た。

融点 147.0–149.0°C;

質量分析値(EI<sup>+</sup>)(*m/z*): 438(M<sup>+</sup>);

元素分析値(%) C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S:

計算値(%) C, 54.79; H, 3.91; N, 6.39.

実測値(%) C, 54.71; H, 3.88; N, 6.33.

(実施例 16)



N-メトキシ-N-メチル-5-ホルミル-2-メトキシベンズアミド

公知 [公開特許公報 平 1-316363] の 5-ホルミル-2-メトキシ安息香酸(6.70g, 37.2mmol)、トリエチルアミン(13.0ml, 93.3mmol)及びジクロロメタン(200ml)を混合し、氷冷攪拌下クロロ炭酸エチル(3.90ml, 40.8mmol)を加え 20 分攪拌した。次に N,O-ジメチルヒドロキシルアミン・塩酸塩(4.35g, 44.6mmol)を加え 6 時間室温攪拌後一晩放置した。反応液を 1mol/l 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄後有機層を分別後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 n-ヘキサン：酢酸エチル=2:3v/v)にて精製し、6.56g (79%)の表題化合物を無色結晶として得た。

質量分析値(EI<sup>+</sup>)(m/z): 223(M<sup>+</sup>)

## (実施例 17)

N-メトキシ-N-メチル-5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-2-メトキシベンズアミド

N-メトキシ-N-メチル-5-ホルミル-2-メトキシベンズアミド(6.56g, 29.4mmol)、エチレングリコール(8.20ml, 147mmol)、p-トルエンスルホン酸一水和物(110mg, 0.578mmol)及びトルエン(100ml)を混合し、生じる水を脱水装置を用いて除去しながら 4 時間還流した。放冷後酢酸エチルを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄後有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 n-ヘキサン：酢酸エチル=1:2v/v)にて精製し、6.60g (84%)の表題化合物を無色油状物として得た。

質量分析値(EI<sup>+</sup>)(m/z): 267(M<sup>+</sup>)

## (実施例 18)

5'-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2'-メトキシアセトフェノン

*N*-メトキシ-*N*-メチル-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-メトキシベンズアミド(6.60g, 24.7mmol)と脱水テトラヒドロフラン(200ml)を混合し、アルゴン雰囲気下ドライアイス-アセトン浴を用いて冷却し、攪拌下 3.0mol/l よう化メチルマグネシウムのエーテル溶液(24.7ml, 74.1mmol)をゆっくり滴下した。滴下終了後水冷下 1.5 時間攪拌した。水冷攪拌下飽和塩化アンモニウム水溶液(200ml)を滴下した。有機層を分別後水層を酢酸エチルにて抽出した。各有機層を合わせ、水、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 n-ヘキサン：酢酸エチル=4:1v/v)にて精製し、4.31g (79%)の表題化合物を無色結晶として得た。

質量分析値(CI<sup>+</sup>)(m/z): 267(M+H)<sup>+</sup>

## (実施例 19)

3-[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-メトキシフェニル]-3-オキソプロピオン酢酸エチル

脱水エーテル(15ml)中に水冷攪拌下水素化ナトリウム(940mg, 23.5mmol)を加え、次に炭酸ジエチル(1.66g, 14.1mmol)を加え室温にて 30 分攪拌した。次に 5'-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2'-メトキシアセトフェノン(2.08g, 9.36mmol)と脱水テトラヒドロフラン(20ml)及びエタノール(0.05ml)を混合し、ゆっくり滴下した。滴下終了後 7 時間還流した。放冷後反応液を 2mol/l 塩酸(20ml)と酢酸エチル(30ml)の溶液に水冷攪拌下ゆっくり注いだ。有機層を分別後水層を酢酸エチルにて抽出した。各有機層を合わせ、水、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をシ

リカゲルクロマトグラフィー-(溶出液 n-ヘキサン：酢酸エチル=3:1v/v)にて精製し、1.44g (52%)の表題化合物を淡黄色油状物として得た。

質量分析値(CI<sup>+</sup>)(m/z): 267(M+H)<sup>+</sup>

(実施例 20)

3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-(5-ホルミル-2-メトキシフェニル)プロパン-1-オン

脱水テトラヒドロフラン(7ml)中に水素化ナトリウム(190mg, 4.75mmol)を加え、アルゴン雰囲気、氷冷撹拌下 3-[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-メトキシフェニル]-3-オキソプロピオン酢酸エチル(1.40g, 4.76mmol)を脱水テトラヒドロフラン(10ml)に溶かしゆっくり滴下した。室温にて 30 分撹拌後 4-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド(1.30g, 4.44mmol)を脱水テトラヒドロフラン(3ml)に溶かし滴下した。滴下終了後 18 時間還流した。放冷後反応液を濃縮した。残留物に濃塩酸(3ml)と酢酸(10ml)を加え 5 時間還流した。放冷後水水中に注ぎ酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー-(溶出液 n-ヘキサン：酢酸エチル=6:1v/v)にて精製し、911mg (61%)の表題化合物を無色結晶として得た。

質量分析値(EI<sup>+</sup>)(m/z): 336(M<sup>+</sup>)

(実施例 21)

5-[[3-[3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパノイル]-4-メトキシフェニル]メチリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン

3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-(5-ホルミル-2-メトキシ

フェニル)プロパン-1-オン(900mg, 2.68mmol)、1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン(377mg, 3.21mmol)、ピペリジン(265L, 2.68mmol)及びエタノール(10ml)を混合し13時間還流した。放冷後氷冷攪拌下濃塩酸で酸性とし、析出した結晶を濾過した。エタノール及び水で洗浄後乾燥し906mg (78%)の表題化合物を黄色結晶として得た。

質量分析値(EI<sup>+</sup>)(m/z): 435(M<sup>+</sup>)

(実施例 22)

5-[[3-[3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパノイル]-4-メトキシフェニル]メチル]チアゾリジン-2,4-ジオン

5-[[3-[3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパノイル]-4-メトキシフェニル]メチリデン]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン(500mg, 1.15mmol)、10%パラジウム担持活性炭 500mg 及びテトラヒドロフラン(50ml)を混合し初気圧 392 kPa にて8時間中圧水素添加を行った。反応終了後触媒を濾過し、濾液を濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1v/v)にて精製し、444mg (88%)の表題化合物を無色粉末として得た。

融点 103.0–104.5°C;

質量分析値(EI<sup>+</sup>)(m/z): 437(M<sup>+</sup>);

元素分析値(%) C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>S:

計算値(%) C, 57.66; H, 4.15; N, 3.20.

実測値(%) C, 57.84; H, 4.10; N, 3.25.

(実施例 23)

N-[4-(フェノキシ)フェニル]-2-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]-2-メトキシフェニル]アセトアミド

実施例 6 と同様にして表題化合物を無色粉末として得た。

融点 82.0–84.0°C;

質量分析値(EI<sup>+</sup>)(m/z): 462(M<sup>+</sup>);

元素分析値(%) C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S · 1H<sub>2</sub>O:

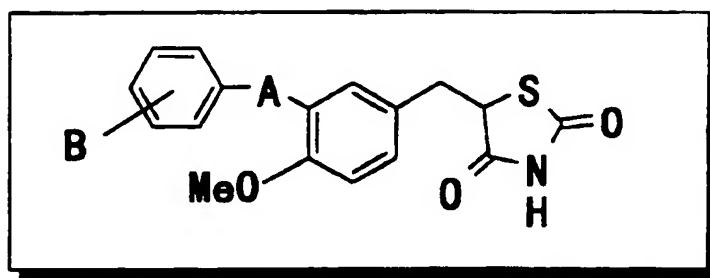
計算値(%) C, 62.49; H, 5.03; N, 5.83.

実測値(%) C, 62.21; H, 4.94; N, 6.07.

(実施例 24–26)

実施例 11 と同様にして表 1 の化合物を得た。

【表 1】



実施例	A	B	融点(°C)	示性式	元素分析(%)
24	NHCONH	4-Me	171.5–172.5	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	計算値:C59.21,H4.97,N10.90 実測値:C59.41,H4.95,N10.84
25	NHCONH	4-Cl	236.0–238.0	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	計算値:C53.27,H3.97,N10.35 実測値:C53.66,H3.83,N10.11
26	NHCONH	4-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	195.0–197.0	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	計算値:C57.82,H5.09,N10.11 実測値:C57.57,H5.04,N10.05

(実施例 27)

N-[2-メトキシ-5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-2-(4-クロロフェニル)アセトアミド

5-[(3-アミノ-4-メトキシフェニル)メチル]チアゾリジン-2,4-ジ

オン(250mg, 0.991mmol) と脱水塩化メチレン (10ml) を混合し氷冷攪拌下 4-クロロフェニル酢酸(178mg, 1.04mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(228mg, 1.19mmol) を加え氷冷下 20 分攪拌した。反応液を水中に注ぎ、塩化メチレンで抽出した。抽出液は 5%塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後濃縮し、残留物をメタノールとイソプロピルエーテルの混合溶媒で再結晶し、327mg (82%)の表題化合物を無色粉末として得た。

融点 182.0–183.0°C;

質量分析値(EI<sup>+</sup>)(m/z): 404(M<sup>+</sup>);

元素分析値(%) C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S:

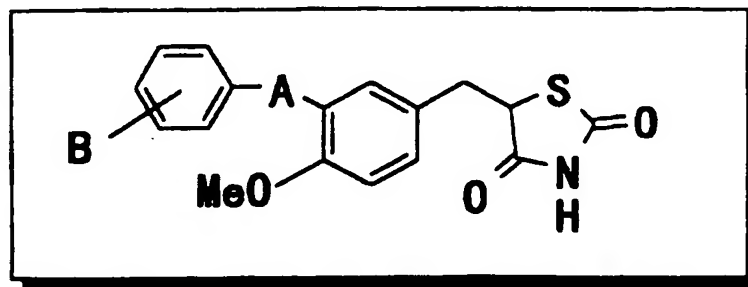
計算値(%) C, 56.36; H, 4.23; N, 6.92.

実測値(%) C, 56.27; H, 4.16; N, 6.88.

(実施例 28–36)

実施例 27 と同様にして表 2 の化合物を得た。

【表 2】



実施例	A	B	融点(°C)	示性式	元素分析(%)
28	CH <sub>2</sub> CONH	4-Me	183.0- 185.0	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	計算値:C62.48,H5.24,N7.29 実測値:C62.32,H5.16,N7.21
29	CH <sub>2</sub> CONH	4-OMe	124.0- 125.0	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S ·1/4H <sub>2</sub> O	計算値:C59.32,H5.10,N6.92 実測値:C59.43,H4.90,N6.89
30	CH <sub>2</sub> CONH	4-Ph(4-OMe)	205.0- 207.0	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S ·1/4H <sub>2</sub> O	計算値:C64.92,H5.13,N5.82 実測値:C65.15,H5.06,N5.76
31	CH <sub>2</sub> CONH	4-Ph(4-Me)	189.0- 191.0	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S ·1/4H <sub>2</sub> O	計算値:C67.15,H5.31,N6.02 実測値:C67.36,H5.27,N6.08
32	CH <sub>2</sub> CONH	4-Ph(4-Cl)	193.0- 195.0	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S ·1/4H <sub>2</sub> O	計算値:C61.85,H4.46,N5.77 実測値:C61.91,H4.41,N5.72
33	CH <sub>2</sub> CONH	4-OPh(4-Cl)	アモルファス	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	計算値:C60.42,H4.26,N5.64 実測値:C60.12,H4.28,N5.47
34	CH <sub>2</sub> CONH	4-OCH <sub>2</sub> Ph(4-OMe)	140.0- 141.0	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S	計算値:C64.02,H5.17,N5.53 実測値:C64.03,H5.25,N5.38
35	CH <sub>2</sub> CONH	4-OCH <sub>2</sub> Ph(4-Me)	158.0- 160.0	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	計算値:C66.10,H5.34,N5.71 実測値:C66.42,H5.29,N5.63
36	CH <sub>2</sub> CONH	4-OPh(4-Me)	186.0- 188.0	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	計算値:C65.53,H5.08,N5.88 実測値:C65.14,H5.19,N5.75

### <生物活性>

#### (試験例 1)

#### ペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体に対する転写活性化試験

遊離脂肪酸を除去した牛胎児血清を 10%含む Ham's F-12 培地にて培養した CHO 細胞に、酵母の転写因子の DNA 結合領域とヒト型 PPAR  $\alpha$  及び  $\gamma$  のリガンド結合領域(*Biochemistry*, 1993, 32, 5598)との融合蛋白質を発現する受容体プラスミド及びそのレポータープラスミド (STRATAGENE 社)及び内部標準用の  $\beta$ -ガラクトシダーゼプラスミド (Promega 社)をリポフェクトアミンにて無血清状態にてコトランスフェクションした。その後被検化合物及び対照化合物 (PPAR  $\gamma$  の対照薬物としてトログリタゾン及びヒオグリタゾン、PPAR  $\alpha$  の対照

薬物として(8S)-HETE)をDMSOに溶かし、DMSOの最終濃度が0.01%となるように遊離脂肪酸を除去した牛胎児血清を10%含むHam's F-12培地で調製して培養し、24時間後にCAT活性及び $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性を測定した。

結果を表3に示す。これらの結果より、本発明化合物はヒトベルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 $\alpha$ 及び $\gamma$ に対して強力な転写活性化作用を有することが示された。

【表3】

実施例	転写活性化作用	
	PPAR $\alpha$	PPAR $\gamma$
	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ mo/l)	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ mo/l)
6	0.60	3.30
11	0.55	0.43
15	0.86	1.10
22	0.80	0.40
トログリタゾン	—	1.15
ピオグリタゾン	—	0.72
(8S)-HETE	1.30	—

#### 産業上利用可能性

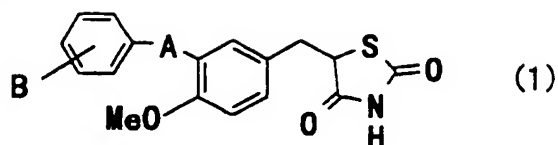
上述の結果から、本発明の置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体は優れたヒトPPAR転写活性化作用を有する新規な化合物群である。



これら本発明の化合物は、ヒト PPAR に対する作動活性を有する事から前述した糖尿病治療薬及び/又は高脂血症治療薬として有効な化合物と言える。

## 請求の範囲

## 1. 一般式(1)



[式中、A の結合様式は  $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$  及び  $-\text{NHCOCH}_2-$  を表し、B は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基、炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す] で表される置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

2. A の結合様式が  $-\text{CH}_2\text{CONH}-$  である請求項 1 記載の置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

3. A の結合様式が  $-\text{NHCONH}-$  である請求項 1 記載の置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

4. A の結合様式が  $-\text{NHCOCH}_2-$  である請求項 1 記載の置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

5. Aの結合様式が $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ である請求項1記載の置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

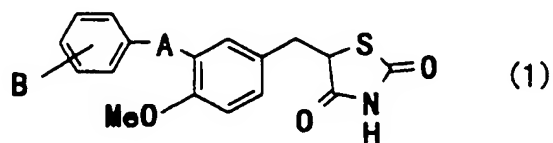
6. *N*-[2-メトキシ-5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミドである請求項1記載の化合物及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

7. 5-[[4-メトキシ-3-[3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレイド]フェニル]メチル]チアゾリジン-2,4-ジオンである請求項1記載の化合物及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

8. *N*-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]-2-メトキシフェニル]アセトアミドである請求項1記載の化合物及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

9. 5-[[3-[3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパノイル]-4-メトキシフェニル]メチル]チアゾリジン-2,4-ジオンである請求項1記載の化合物及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

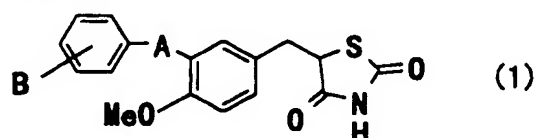
10. 一般式(1)



[式中、Aの結合様式は $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ 及び-

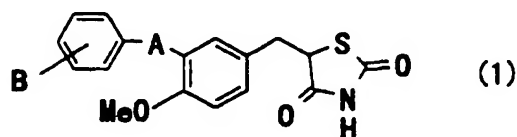
NHCOCH<sub>2</sub>-を表し、B は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基、炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す] で表される置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも 1 種類以上を有効成分とする血糖低下薬。

#### 1 1. 一般式(1)



[式中、A の結合様式は -CH<sub>2</sub>CONH-、-NHCONH-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO- 及び -NHCOCH<sub>2</sub>-を表し、B は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基、炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す] で表される置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも 1 種類以上を有効成分とする脂質低下薬。

#### 1 2. 一般式(1)



[式中、A の結合様式は  $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$  及び  $-\text{NHCOCH}_2-$  を表し、B は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基、炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す] で表される置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも 1 種類以上を有効成分とするヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 (PPAR) アゴニスト。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05519

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D277/34, A61K31/426, A61P3/06, 3/10, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D277/34-277/36, A61K31/425-31/426,  
A61P3/06, 3/10, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 8-333355, A (KYORIN PHARMACEUTICAL Co., Ltd.), 17 December, 1996 (17.12.96),	1,2,6,10-12
A	Claims; Par. No. [0004]; example (Family: none)	3-5,7-9
Y	JP, 9-48771, A (KYORIN PHARMACEUTICAL Co., Ltd.), 18 February, 1997 (18.02.97),	1,2,6,10-12
A	Claims; Par. No. [0004]; example & WO, 96/38428, A1 Claims; page 2, lines 2 to 6; example & EP, 846693, A1 & AU, 9658446, A & HU, 9802565, A2 & US, 6001862, A & US, 6030990, A & KR, 99022435, A	3-5,7-9
Y	EP, 881219, A1 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 02 December, 1998 (02.12.98),	1,2,6,10-12
A	Claims; page 3, lines 34 to 37; example & JP, 9-169746, A Claims; Par. No. [0006]; example & WO, 97/22600, A1 & CN, 1205695, A & AU, 9720116, A & US, 5948803, A	3-5,7-9
Y	MURAKAMI, K., et al., "A Novel Insulin Sensitizer Acts	1,2,6,10-12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
11 September, 2000 (11.09.00)

Date of mailing of the international search report  
26 September, 2000 (26.09.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05519

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	as a Coligand for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\alpha$ (PPAR- $\alpha$ ) and PPAR- $\gamma$ ", DIABETES, 47, pp.1841-1847 (1998), abstract; page 1841, right column, line 1 to page 1842, left column, line 4	3-5,7-9
Y	NOMURA, M., et al., "(3-Substituted Benzyl) thiazolidine-2, 4-diones as Structurally New	1,2,6,10-12
A	Antihyperglycemic Agents", Bioorg. Med. Chem. Lett., 9, pp.533-538 (Feb., 1999), Abstract; Tables 1, 2	3-5,7-9
Y	Tomohiro IDE, et al., "Zucker fatty Rat ni okeru Kanshishitsu Taishan itaisuru PPAR $\alpha$ Kasseikano Eikyou",	1,2,6,10-12
A	Diabetes Frontier, 9(3), pp.345-346 (1998)	3-5,7-9
Y	MURAKAMI, K., et al., "Evidence for Direct Binding of Fatty Acids and Eicosanoids to Human Peroxisome Proliferators-	1,2,6,10-12
A	Activated Receptor $\alpha$ ", Biochem. Biophys., Res. Commun., 260, pp.609-613 (Jul., 1999)	3-5,7-9
Y	WO, 97/32863, A1 (TORII PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 12 September, 1997 (12.09.97),	1,2,6,10-12
A	Claims; example & AU, 9722313, A	3-5,7-9
Y	EP, 332331, A2 (PFIZER INC.), 13 September, 1989 (13.09.89),	1,2,6,10-12
A	Claims & JP, 1-272573, A Claims & WO, 89/08650, A & AU, 8931075, A & PT, 89913, A & IL, 89478, A & DK, 8901082, A & ZA, 8901682, A & FI, 9004414, A & NO, 9003862, A & US, 5061717, A & US, 5120754, A & US, 5223522, A	3-5,7-9
Y	JP, 9-301963, A (KYORIN PHARMACEUTICAL Co., Ltd.), 25 November, 1997 (25.11.97),	1,2,6,10-12
A	Claims; Par. No. [0004] (Family: none)	3-5,7-9
A	JP, 10-87640, A (KYORIN PHARMACEUTICAL Co., Ltd.), 07 April, 1998 (07.04.98) (Family: none)	1-12

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO0/05519

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl' C07D277/34, A61K31/426, A61P3/06, 3/10, 43/00		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl' C07D277/34-277/36, A61K31/425-31/426, A61P3/06, 3/10, 43/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN); WPI (DIALOG)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 8-333355, A (杏林製薬株式会社), 17. 12月. 1996 (17. 12. 96),	1, 2, 6, 10-12
A	特許請求の範囲, 【0004】, 実施例 (ファミリーなし)	3-5, 7-9
Y	JP, 9-48771, A (杏林製薬株式会社), 18. 2月. 1997 (18. 02. 97),	1, 2, 6, 10-12
A	特許請求の範囲, 【0004】, 実施例, & WO, 96/38428, A1, 特許請求の範囲, 第2頁2-6行, 実施例, & EP, 846693, A1, & AU, 9658446, A, & HU, 9802565, A2, & US, 6001862, A, & US, 6030990, A, & KR, 99022435, A	3-5, 7-9
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 11. 09. 00	国際調査報告の発送日 26.09.00	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4 3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 今村 玲 英 子 印	4C 9736
電話番号 03-3581-1101 内線 3452		



C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の 号
Y	E P, 8 8 1 2 1 9, A 1 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 2. 1 2 月. 1 9 9 8 (0 2. 1 2. 9 8),	1, 2, 6, 10-12
A	特許請求の範囲, 第 3 頁 34-37 行, 実施例, & JP, 9-169746, A, 特許請求の範囲, 【0 0 0 6】, 実施例, & WO, 97/22600, A1, & CN, 1205695, A, & AU, 9720116, A, & US, 5948803, A	3-5, 7-9
Y	MURAKAMI, K., <i>et al.</i> , "A Novel Insulin Sensitizer Acts as a Coligand for Peroxisome Proliferation-Activated Receptor- $\alpha$ (PPAR- $\alpha$ ) and PPAR- $\gamma$ ", DIABETES, 47, pp. 1841-1847 (1998), 要約, 1841 頁右欄 1 行-1842 頁左欄 4 行	1, 2, 6, 10-12
A		3-5, 7-9
Y	NOMURA, M., <i>et al.</i> , "(3-Substituted Benzyl)thiazolidine-2,4- diones as Structurally New Antihyperglycemic Agents", Bioorg. Med. Chem. Lett., 9, pp. 533-538 (Feb., 1999), 要約, Table 1, Table 2	1, 2, 6, 10-12
A		3-5, 7-9
Y	井手 智広ら, 「Zucker fatty ラットにおける肝脂質代謝に対する PPAR $\alpha$ 活性化の影響」,	1, 2, 6, 10-12
A	Diabetes Frontier, 9(3), pp. 345-346 (1998)	3-5, 7-9
Y	MURAKAMI, K., <i>et al.</i> , "Evidence for Direct Binding of Fatty Acids and Eicosanoids to Human Peroxisome Proliferators- Activated Receptor $\alpha$ ", Biochem. Biophys., Res. Commun., 260, pp. 609-613 (Jul., 1999)	1, 2, 6, 10-12
A		3-5, 7-9
Y	WO, 9 7 / 3 2 8 6 3, A 1 (鳥居薬品株式会社), 1 2. 9 月. 1 9 9 7 (1 2. 0 9. 9 7),	1, 2, 6, 10-12
A	特許請求の範囲, 実施例, & AU, 9722313, A	3-5, 7-9
Y	E P, 3 3 2 3 3 1, A 2 (PFIZER INC.), 1 3. 9 月. 1 9 8 9 (1 3. 0 9. 8 9),	1, 2, 6, 10-12
A	特許請求の範囲, & JP, 1-272573, A, 特許請求の範囲, & WO, 89/08650, A, & AU, 8931075, A, & PT, 89913, A, & IL, 89478, A, & DK, 8901082, A, & ZA, 8901682, A, & FI, 9004414, A, & NO, 9003862, A, & US, 5061717, A, & US, 5120754, A, & US, 5223522, A	3-5, 7-9
Y	J P, 9 - 3 0 1 9 6 3, A (杏林製薬株式会社), 2 5. 1 1 月. 1 9 9 7 (2 5. 1 1. 9 7),	1, 2, 6, 10-12
A	特許請求の範囲, 【0 0 0 4】 (ファミリーなし)	3-5, 7-9
A	J P, 1 0 - 8 7 6 4 0, A (杏林製薬株式会社), 7. 4 月. 1 9 9 8 (0 7. 0 4. 9 8) (ファミリーなし)	1 - 1 2

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**